

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Applicants: Andrea Grignani et al.

Attorney Docket: SBC1030US

Serial No.: To Be Assigned

Filed: Herewith

For: PROCESS FOR PRODUCING STENTS AND CORRESPONDING
STENTS

CLAIM FOR FOREIGN PRIORITY UNDER 35 U.S.C. § 119

Mail Stop Patent Application
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

Dear Sir:

Pursuant to 35 U.S.C. § 119 and 37 C.F.R. § 1.55, Applicants in the above-identified United States patent application claim the benefit of the filing date of a prior foreign patent application, a certified copy of which is enclosed. The prior foreign patent application is European Patent Application No. 03425106.6, filed February 21, 2003.

Respectfully submitted,

Dated: February 19, 2004

By Patrick J. O'Connell

Customer No. 009561

Terry L. Wiles (29,989)

Patrick J. O'Connell (33,984)

Miriam G. Simmons (34,727)

POPOVICH, WILES & O'CONNELL, P.A.

650 Third Avenue South, Suite 600

Minneapolis, MN 55402

Telephone: (612) 334-8989

Representatives of Applicants

Certificate of Express Mailing (37 C.F.R. § 1.10)

I hereby certify that this paper or fee is being deposited with the United States Postal Service as "Express Mail Post Office to Addressee" Mailing Label No. EV 399043886 US in an envelope addressed to: Mail Stop Patent Application, Commissioner for Patents, P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450 on the date indicated below.

Date: February 19, 2004

Signature: Jodi Jung

Name: Jodi Jung

THIS PAGE BLANK (USPTO)



**Europäisches
Patentamt**

**European
Patent Office**

**Office européen
des brevets**

Bescheinigung

Certificate

Attestation

Die angehefteten Unterlagen stimmen mit der ursprünglich eingereichten Fassung der auf dem nächsten Blatt bezeichneten europäischen Patentanmeldung überein.

The attached documents are exact copies of the European patent application described on the following page, as originally filed.

Les documents fixés à cette attestation sont conformes à la version initialement déposée de la demande de brevet européen spécifiée à la page suivante.

Patentanmeldung Nr. Patent application No. Demande de brevet n°

03425106.6

Der Präsident des Europäischen Patentamts;
Im Auftrag

For the President of the European Patent Office

Le Président de l'Office européen des brevets
p.o.

R C van Dijk

THIS PAGE BLANK (USPTO)



Anmeldung Nr:
Application no.: 03425106.6
Demande no:

Anmeldetag:
Date of filing: 21.02.03
Date de dépôt:

Anmelder/Applicant(s)/Demandeur(s):

SORIN BIOMEDICA S.p.A.
Strada per Crescentino
I-13040 Saluggia (Vercelli)
ITALIE

Bezeichnung der Erfindung/Title of the invention/Titre de l'invention:
(Falls die Bezeichnung der Erfindung nicht angegeben ist, siehe Beschreibung.
If no title is shown please refer to the description.
Si aucun titre n'est indiqué se referer à la description.)

A process for producing stents and corresponding stent

In Anspruch genommene Priorität(en) / Priority(ies) claimed /Priorité(s)
revendiquée(s)

Staat/Tag/Aktenzeichen/State/Date/File no./Pays/Date/Numéro de dépôt:

Internationale Patentklassifikation/International Patent Classification/
Classification internationale des brevets:

A61F2/06

Am Anmeldetag benannte Vertragsstaaten/Contracting states designated at date of
filing/Etats contractants désignées lors du dépôt:

AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LU MC NL
PT SE SI SK TR LI

THIS PAGE BLANK (USPTO)

"Procedimento per la realizzazione di stent e relativo stent"

* * *

Campo dell'invenzione

5 La presente invenzione si riferisce agli stent. Con tale denominazione si identificano di solito endoprotesi espandibili suscettibili di essere impiantate in un lume del corpo umano o animale, quale ad esempio un vaso sanguigno, per ristabilire e/o
10 mantenere la pervietà (patency) dello stesso.

 Gli stent sono di solito configurati come dispositivi di forma tubolare che operano in modo da mantenere aperto un segmento di un vaso sanguigno o di un altro lume anatomico.

15 Gli stent si sono particolarmente affermati nel corso degli ultimi anni in vista dell'impiego per il trattamento della stenosi di natura arteriosclerotica nei vasi sanguigni, quali le arterie coronarie. Il relativo campo d'applicazione si sta ora gradualmente
20 estendendo ad altri distretti e regioni del corpo, comprese le regioni periferiche.

Descrizione della tecnica relativa

 La letteratura scientifica e tecnica, compresa la letteratura brevettuale, inerente agli stent è quanto
25 mai estesa.

 Limitandosi ai documenti assegnati in titolarità alla richiedente della presente domanda, si può far riferimento ai documenti EP-A-0 806 190, EP-A-0 850 604, EP-A-0 875 215, EP-A-0 895 759, EP-A-0 895 760,
30 EP-A-1 080 738, EP-A-1 088 528, EP-A-1 103 234, EP-A-1 174 098, EP-A-1 212 986 nonché alla domanda di brevetto europeo 01830489.9.

 Con un certo grado di schematicità, ma con sostanziale aderenza al vero, si può affermare che le
35 attività di ricerca, sviluppo e industrializzazione

degli stent si siano dirette nei primi anni in via principale alla struttura geometrica ed alle relative tecniche di fabbricazione (avvolgimento di un filo, taglio a partire da un microtubo, impiego di materiali superelastici, ecc...).

L'attività di ricerca relativa agli stent si è poi gradualmente estesa ad altre particolarità realizzative, ed in particolare alla possibilità di applicare sugli stent o, in qualunque modo, associare agli stent sostanze aventi carattere di farmaco, dunque suscettibili di svolgere un'attività specifica sul sito d'impianto dello stent. Ciò in particolare per quanto riguarda la possibilità di associare allo stent farmaci con azione antagonista della restenosi.

Ad esempio, in EP-A-0 850 604 è descritta la possibilità di provvedere lo stent di una scolpitura comprendente, ad esempio, cave suscettibili di accogliere uno o più farmaci utili nella prevenzione o nel trattamento della restenosi e/o altre sostanze opportune per un corretto impiego dello stent (adesione, modalità di rilascio, cinetica, ecc.). Tali scolpiture superficiali si caratterizzano sia per il contorno e la superficie della cava, sia per profilo in profondità. Ad esempio, le cave possono essere cavità con apertura circolare oppure ovoidale o ancora allungata. In alternativa, esse possono assumere la forma di un opportuno alternarsi di cavità con aperture dei diversi tipi in base alle esigenze di rilascio. Il profilo di profondità può essere ad U oppure a V, oppure ancora a vaso con o senza una parte superficiale completamente dedicata all'accoglimento delle sostanze d'interesse sopra indicate. Tale parte superficiale può assumere l'aspetto di una sorta di strato continuo sulla sola superficie esterna dello stent.

Un'attività quanto mai estesa è stata poi dedicata nel corso degli ultimi anni all'identificazione della natura del materiale - ed in particolare del farmaco - caricato sullo stent. Questo può essere costituito da
5 un solo farmaco, da una coppia di farmaci, da un insieme di farmaci con azione analoga, sinergica oppure diversificata. Oltre a molecole farmacologicamente attive, lo stent può veicolare sostanze con funzione adiuvante delle sostanze farmacologicamente attive,
10 quali polimeri o eccipienti di varia natura. La funzione può essere di stabilizzazione del principio attivo o dei principi attivi, oppure essere finalizzata a regolare la cinetica di rilascio (rallentamento o accelerazione del rilascio). I polimeri/eccipienti
15 possono essere miscelati con il farmaco o i farmaci oppure essere in strati separati rispetto alle sostanze farmacologicamente attive, ad esempio formando nell'ambito di una cava una sorta di tappo di polimero bioerodibile ovvero creando una struttura stratificata
20 con strati successivi di farmaco e di polimero.

Anche se questo tipo d'applicazione non è considerata al momento attuale particolarmente attraente negli ambienti scientifici, il carattere d'attività delle sostanze caricate sullo stent può
25 essere legato al fatto che tali sostanze hanno carattere radioattivo.

Anche in relazione a questi aspetti, la letteratura tecnico-scientifica e brevettuale è quanto mai estesa, così come testimoniato - oltre che da
30 alcuni dei documenti già citati in precedenza - da documenti quali, ad esempio, EP-A-0 551 182, EP-A-0 747 069, EP-A-0 950 386, EP-A-0 970 711, EP-A-1 254 673, EP-A-1 254 674, WO-A-01/87368, WO-A-02/26280, WO-A-02/26281, WO-A-02/47739, WO-A-02/056790 ed ancora
35 WO-A-02/065947 nonché dalla letteratura citata in tali

documenti; documenti e letteratura che, beninteso, non esauriscono di certo la panoramica sull'argomento.

Per quanto riguarda la scelta del farmaco con funzione antagonista della restenosi, particolare
5 rilievo hanno assunto i farmaci noti come rapamicina (sirolimus) ed FK506 (tacrolimus).

I problemi legati all'impiego di farmaci sullo stent non sono peraltro limitati alla sola scelta, in
10 altre parole all'identificazione della sostanza o delle sostanze utilizzate, ma investono diversi ulteriori aspetti. Fra questi ulteriori aspetti si possono citare, ad esempio:

- la forma fisica delle sostanze da caricare,
- la tecnica di caricamento del materiale,
- 15 - la tecnica di pulitura del materiale depositato in eccesso e
- la stabilizzazione del materiale stesso.

Le tecniche di caricamento devono evidentemente tenere in conto la natura (ossia la forma fisica) della
20 sostanza o delle sostanze caricate sullo stent.

Alcune tecniche di caricamento di tipo noto operano essenzialmente in modo indiretto, in quanto prevedono in sostanza di realizzare sullo stent un rivestimento, tipicamente di materiale polimerico (ad
25 esempio polimeri di metacrilato, poliuretano, PTFE, idrogel o miscela di idrogel/poliuretano, specialmente PTFE); al o nel quale il farmaco da applicare sullo stent è legato e/o disciolto prima dell'applicazione del rivestimento, destinato poi ad essere stabilizzato
30 tramite polimerizzazione.

Altre tecniche prevedono invece sostanzialmente di partire da agenti in forma liquida o da soluzioni o dispersioni a bassa viscosità.

Questo soprattutto in considerazione del fatto che
35 nella maggior parte dei casi considerati i farmaci di

interesse sono sostanze aventi - all'origine, ossia nella forma in cui esse sono rese disponibili in commercio - la forma di polveri (a granulometria diversa).

5 La soluzione più semplice prevede di caricare lo stent immergendolo in un vettore, tipicamente liquido, in cui è sciolta, sospesa o comunque presente la sostanza ovvero le sostanze da caricare sullo stent. Tale tecnica, suscettibile di essere eventualmente
10 effettuata sotto vuoto, è nota nella tecnica come "dipping".

Ad esempio, nel documento WO-A-02/065947 è descritta una soluzione in cui lo stent è portato a contatto con una soluzione di FK506 in solvente acquoso
15 o organico (tipicamente in alcool, quale etanolo, in una concentrazione di 3,3 mg di FK506 in 1 ml di etanolo). Ciò avviene, ad esempio, mediante gocciolamento, spruzzatura o immersione, di preferenza sotto vuoto.

20 Lo stent viene quindi essiccato, preferibilmente fino all'allontanamento del solvente, ripetendo quindi l'operazione da 1 a 5 volte. Successivamente lo stent viene eventualmente lavato una o più volte con acqua o soluzione salina isotonica per essere poi eventualmente
25 essiccato.

Scopi e sintesi dell'invenzione

I metodi noti sopra descritti, per quanto soddisfacenti, si scontrano con un'ampia gamma di inconvenienti.

30 Fra questi possono citare:

- la complessità dell'operazione di caricamento,
- l'esigenza, nel caso in cui si realizzi sullo stent un rivestimento in cui il farmaco da applicare sullo stent è legato e/o disciolto, di tenere in conto
35 le caratteristiche del rivestimento, anche per quanto

riguarda la possibile successiva eliminazione dello stesso,

- la difficoltà di ottenere rivestimenti selettivi, ossia limitati ad aree ben confinate dello
5 stent,

- l'oggettiva difficoltà di caricare, con un numero limitato di fasi, una pluralità di agenti diversi, e

- la criticità intrinsecamente legata al
10 caricamento contemporaneo di più agenti ed eventuali eccipienti o altre sostanze suscettibili di contribuire al controllo delle cinetiche di rilascio.

La presente invenzione si prefigge lo scopo di superare gli inconvenienti sopra evidenziati, con
15 particolare attenzione al possibile impiego per la realizzazione di stent con associate sostanze attive (ossia, secondo una terminologia che si sta diffondendo nel settore, uno stent "bioattivo").

Questo in particolare per quanto riguarda la
20 possibile presenza sullo stent di almeno un farmaco suscettibile di svolgere una funzione antagonista della restenosi, quale ad esempio FK506.

Secondo la presente invenzione, tale scopo viene raggiunto grazie ad un procedimento avente le
25 caratteristiche richiamate in modo specifico nelle rivendicazioni che seguono. L'invenzione riguarda anche il relativo stent.

In sintesi, l'invenzione prevede di effettuare il caricamento a partire da polveri o da paste ottenute
30 dalle polveri stesse.

Si apprezzerà che per "pasta" si intende qui indicare una qualunque massa plastica avente un grado di viscosità tale da far sì che la massa conservi sostanzialmente la sua forma se esposta unicamente alla
35 sollecitazione della forza di gravità.

Tutto questo in contrapposizione evidente con un liquido o una crema, che non dimostrano tale caratteristica di conservazione della forma.

La sussistenza ovvero l'assenza di tale
 5 caratteristica è riscontrabile in modo semplice depositando su un piano una massa di sostanza in misura corrispondente alle quantità in gioco per le applicazioni qui considerate e verificando se tale massa conserva oppure modifica la sua forma per effetto
 10 della forza di gravità.

Le polveri o paste qui considerate possono essere costituite da:

- un farmaco puro,
- una miscela di due o più farmaci in opportune
 15 proporzioni,
- una miscela di farmaco, eccipienti e/o sostanze (quali polimeri) che contribuiscono al controllo delle cinetiche di rilascio.

Di preferenza, il farmaco è FK 506, ossia
 20 l'antibiotico macrolide FK506 (Tacrolimus, [3S-[3R*[E(1S*,3S*,4S*)],4S*,5R*,-8S*,9E,12R*,14R*,15S*,16R*,18S*,19S*,26aR*]]-5,6,8,11,12,13,14,15,16,17,18,19,24,25,25,26a-esadecaidro-5,19-diidrossi-3-[2-(4-idrossi-3-metossicicloesil)-1-metilentenil]-
 25 14,16-dimetossi-4,10,12,18-tetrametil-8-(2-propenil)-15,19-eossi-3H-pirido[2,1-c][1,4]ossazaciclotricosin-1,7,20,21(4H,23H)-tetrone; Merck index n. 9000).

Si tratta di una sostanza attiva originariamente sviluppata per la medicina dei trapianti e la cui
 30 azione immunosoppressiva si estende evidentemente anche al meccanismo antagonista della restenosi.

Farmaci con caratteristiche nel complesso affini, suscettibili di essere utilizzati in associazione o in alternativa all'FK 506, sono: ciclosporina,
 35 leflunomide, micofenolato, brequinar, rapamicina,

everolimus, ABT-574 o altri derivati di rapamicina; antagonisti di PDGF; paclitaxel o 7-esanoil-tassolo; cisplatina; vinblastina; mitoxantrone; combretastatina A4; topotecan; methotrexate; flavopiridol; actinomicina D; rheopro/abciximab o probucolo ed ancora farmaci in grado di mitigare o evitare le reazioni alla base del processo di restenosi quali: rapamicina, eparina e simili, actinomicina D, batimastat, paclitaxel, resten NG (oligonucleotide) e dexametasone.

Farmaci suscettibili di essere vantaggiosamente abbinati a FK 506 e/o altri farmaci con azione antagonista della restenosi, oppure - in generale - farmaci suscettibili di essere caricati su uno stent secondo le modalità qui descritte sono i seguenti.

Farmaci con azione anti-infiammatoria quali:

Corticosteroidi

20	Cortisolo	Betametasone	Fluocinolone
	Cortisone	Dexametasone	Fluocinonide
25	Corticosterolo	Flunisolide	Fluorometalone
	Tetraidro cortisolo	Alclometasone	Flurandrenolide
	Prednisone	Amcinonide	Alcinonide
30	Prednisolone	Clobetasolo	Medrisone
	Metilprednisolone	Clocortolone	Mometasone
35	Fluodrocortisone	Desonide	Rofleponide

Triamcinolone Desossimetasone

Parametasone Diflorasone

5

nonché tutti gli esteri, sali e derivati relativi.

FANS (farmaci antiinfiammatori non steroidei)

10 Salicilati: Ac. acetilsalicilico

 Diflunisal

 Salsalato

15

 Pirazoloni: Fenilbutazone

 Ossifenbutazone

20

 Apazone

Indometacina

Sulindac

25

Ac. Mefenamico e fenamati

Tolmetina

30 Derivati dell'ac. propionico: Ibuprofen

 Naproxene

 Fenoprofene

35

Ketoprofene

Flurbiprofene

5 Piroxicam e derivati

Diclofenac e derivati

Etodolac e derivati

10

Farmaci con azione antineoplastica

Agenti Alchilanti:

15

Mostarde azotate: Ciclofosfamide

Melfalan

Clorambucile

20

Etilenimine e metilmelamine

Alchil sulfonati

25

Nitrosuree: Carmustina

Triazeni

Antimetaboliti:

30

Analoghi dell'Ac. Folico: Metotrexate

Analoghi della Pirimidina: Fluorouracile

35

Analoghi della Purine e derivati: Mercaptopurina

		Tioguanidina
5	Prodotti Naturali:	
	Alcaloidi della Vinca:	Vinblastina
		Vincristina
10	Epipodofillotossine:	Etoposide
	Antibiotici:	Actinomicina D
15		Doxorubicina
	Vari:	
20		
	Complessi del Platino:	Cisplatino
	Mitoxantrone e derivati	
25	Idrossiurea e derivati	
	Procarbazina e derivati	
30	Mitotani	
	Aminoglutetimide	
	Derivati a struttura naftopiranic	
35		

Derivati dell'acido butirrico

Tassani: Tassolo

5 Docetaxel

Epotiloni

Batimastat e analoghi

10

Farmaci con azione promotrice di processi riparatori della parete del vaso

15 Fattori di crescita endoteliali/angiogenetici: per es. VEGF od oligonucleotidi antisenso.

Oligonucleotidi antisenso: per es. antisenso c-myb.

Prostacicline e analoghi: Ciprostone.

20

Dipiridamolo

Calcio bloccanti

25 Arilalchilammine: Diltiazem, Verapamil, Fendilina, Gallopamil, ecc.

Diidropiridine: Amlodipina, Nicardipina, ecc.

30 Piperazine: Cinnarizina, Lidoflazina, ecc.

Colchicina

Farmaci che agiscono sull'c-AMP:

35

Aminofillina, IBMX (broncodilatatori)

Amrinone (cardiotonico)

5 8-Bromo-c-AMP e analoghi dell'c-AMP

Farmaci che agiscono sul metabolismo lipidico:

10 Statine: simvastatina, fluvastatina, ecc.

Acidi grassi- ω -3 insaturi

Somatostatina e analoghi: Sandostatina, Angiopeptina,
ecc.

15

Citocalasine

20 Etreinato e derivati dell'acido retinoico

Anticoagulanti: Irudina, Eparina e derivati

Trapidil: vasodilatatore

25 Monossido d'azoto e suoi generatori: Molsidomina

Antipiastrinici: Ticlopidina, Dipyridamolo, ecc.

30 Agenti che possono agire sulle attività della cellula e
sulla regolazione della matrice cellulare:

proteine (elafin)

oligonucleotidi

35

geni

RNA, DNA e frammenti

5 RNA, DNA e frammenti antisenso

anticorpi monoclonali

10 Per ogni sostanza attiva qui citata, inclusa la
sostanza attiva FK506, il concetto "sostanza attiva"
esprime anche derivati diretti della sostanza attiva e
la sostanza attiva anche in tutti i tipi di sali,
enantiomeri, forme racemiche, basi o acidi liberi della
sostanza attiva e loro miscele.

15 Si apprezzerà peraltro che, più che
all'individuazione della specifica sostanza applicata
sullo stent, la presente invenzione pone attenzione
principale alla tecnica (reologia) d'applicazione della
stessa e trova il suo carattere unificatore nel
20 riconoscimento del fatto - del tutto sorprendente ed
inaspettato - che l'applicazione in forma di polveri o
di paste formate da tali polveri riesce a conciliare
l'esigenza di realizzare un'applicazione selettiva
(fattore importante sia per gli scopi che si intendono
25 perseguire sia per il costo specifico - di solito
piuttosto elevato - delle sostanze applicate), con
l'esigenza di assicurare il saldo ritegno delle
sostanze applicate sullo stent.

30 Tutto questo senza dare origine ad operazioni di
caricamento complesse, evitando di dover realizzare
sullo stent un rivestimento in cui il farmaco da
applicare sullo stent è legato e/o disciolto, con la
possibilità di ottenere con relativa facilità
rivestimenti selettivi, ossia limitati ad aree ben
35 confinate dello stent e/o di caricare una pluralità di

agenti diversi, evitando altresì la criticità intrinsecamente legata al caricamento contemporaneo di più agenti ed eventuali eccipienti o altre sostanze suscettibili di contribuire al controllo delle
5 cinetiche di rilascio.

Di solito il risultato del processo di caricamento deve essere selettivo, nel senso che deve interessare solo quelle zone dello stent che effettivamente devono portare il farmaco o i farmaci, nonché gli eventuali
10 additivi (eccipienti).

Naturalmente, questo risultato può essere conseguito anche passando per un caricamento generalizzato, interessando inizialmente anche aree dello stent destinate ad essere poi ripulite dagli
15 eccessi delle sostanze caricate.

Una volta depositate le sostanze prescelte sullo stent (prima o dopo la pulitura, secondo le scelte operative o delle tecniche adottate) si procede ad un passaggio di fissazione del farmaco o dei farmaci,
20 nonché degli additivi. Questo al fine di assicurare che tali sostanze possano essere effettivamente veicolate dallo stent su un sito d'impianto e non disperdersi altrove, in particolare durante l'avanzamento verso il sito d'impianto o addirittura prima ancora che lo stent
25 sia inserito nel corpo in cui deve essere impiantato.

Almeno in linea di principio, le operazioni di stabilizzazione possono essere condotte in modo selettivo sulle sole parti ove è richiesta la presenza delle sostanze depositate oppure in modo generalizzato
30 su tutto lo stent, almeno per quanto riguarda la superficie esterna dello stesso.

In modo specifico, nel caso in cui si parta da polveri, i principali metodi di caricamento utilizzabili sono:

- ricorso ad un effetto corona (effetto elettrostatico) non selettivo, ossia ricoprendo tutta la superficie di polvere e ripulendo poi le aree che lo richiedano;

5 - ricorso ad un processo elettrostatico selettivo (tipo fotocopiatrice o stampante laser) ad esempio attraverso un rullo intermedio che raccoglie la polvere solo in corrispondenza delle cave, nelle quali lo deposita in un secondo momento; se si trattano stent
10 con tutta la superficie esterna porosa, non serve in generale selettività ed in entrambi i casi sinora considerati non è richiesta alcuna specifica operazione di pulitura;

- rullatura su letto o tappetino di polvere, con
15 successiva pulitura; e

- rullatura su letto o tappetino di polvere con mascherina di tipo serigrafico in modo da caricare le sole cave; non è richiesta pulitura.

Nel caso in cui si parta da paste, i principali
20 metodi di caricamento utilizzabili sono:

- rullatura su letto o tappetino di pasta, con successiva pulitura;

- rullatura su letto o tappetino di pasta con mascherina di protezione (serigrafia); non è richiesta
25 pulitura;

- applicazione con ugello dispensatore, tipicamente mosso da una macchina a controllo numerico di posizionamento fine.

Si apprezzerà ancora che quale che sia la modalità
30 di caricamento adottata, per paste o polveri, risulta poi preferibile procedere ad un'operazione di stabilizzazione, dove per stabilizzazione s'intende
evidentemente il dare al contenuto delle cavità una dignità meccanica ed un grado d'adesione alle cave
35 stesse adeguato agli stress meccanici subiti dallo

stent in fase di trasporto, stoccaggio, procedura ed espansione.

Per conseguire il desiderato effetto di stabilizzazione è possibile ricorrere a tecniche quali:

- 5 - esposizione a temperatura o cicli termici;
- dipping in solvente per tempi controllati
- esposizione a spray di solvente;
- esposizione a vapori di solvente;
- 10 - trattamento selettivo con laser (esposizione delle cave al fascio laser);
- applicazione selettiva o integrale di un coating protettivo adesivo (a guisa di tappo di chiusura delle cave; e
- liofilizzazione.

15 Breve descrizione dei disegni annessi

L'invenzione sarà ora descritta, a puro titolo di esempio non limitativo, con riferimento ai disegni annessi, nei quali:

- 20 - le figure 1 a 3 illustrano, in termini generali, l'operazione di caricamento di un farmaco o di un'altra sostanza in polvere o pasta su uno stent;
- le figure 4 a 6 illustrano in modo schematico una tale operazione di caricamento attuata con un processo elettrostatico (effetto corona) di tipo non-
- 25 selettivo;
- le figure 7 e 8 illustrano in modo schematico una tale operazione di caricamento attuata con un processo elettrostatico di tipo selettivo;
- le figure 9 a 11 illustrano in modo schematico
- 30 una tale operazione di caricamento attuata con un processo di rullatura in un letto o tappeto, e
- la figura 12 illustra l'attuazione di un tale operazione di caricamento tramite un dispositivo erogatore di una pasta.

Descrizione particolareggiata di alcuni esempi di
attuazione dell'invenzione

La presente descrizione è fatta, a puro titolo di esempio non limitativo, con riferimento ad uno stent 1 sostanzialmente corrispondente allo stent descritto nel documento EP-A-0 875 215.

Un tale stent è costituito da un corpo tubolare di materiale metallico, suscettibile di essere dilatato a partire da una posizione radialmente contratta in una posizione radialmente espansa.

Il corpo dello stent comprende una pluralità di elementi strutturali o "strut" 10 che definiscono una struttura aperturata di carattere complessivamente reticolare.

In particolare, nella soluzione descritta nel documento EP-A-0 875 215 la struttura in questione comprende una pluralità di segmenti anulari disposti in successione lungo l'asse longitudinale dello stent. I segmenti in questione presentano un andamento a serpentina con parti ad ansa disposti in sequenza opposta collegati fra loro da elementi di connessione (correntemente denominati "link"). Le sequenze a serpentina dei segmenti successivi sono di solito in opposizione di fase, ossia con una concavità di ciascuna serpentina opposta ad una concavità di un segmento adiacente.

Gli elementi di connessione presentano un andamento sostanzialmente a V con un profilo caratterizzato da un'alternanza di porzioni concave e di porzioni convesse. I suddetti connettori collegano i vari segmenti anulari dello stent in corrispondenza dei punti di "0" delle traiettorie a serpentina dei segmenti.

Nelle viste dei disegni allegati lo stent 1 è rappresentato in sezione trasversale, per cui nei

disegni risulta unicamente percepibile la traccia circolare di sezione definita da un certo numero di strut attraversati dal piano di sezione.

Lo stent in questione è provvisto sulla sua
5 superficie esterna di una scolpitura formata da un motivo a cave 12 del tipo descritto in EP-A-0 850 604 ovvero nella domanda di brevetto europeo 01830489.9.

Le cave 12 sono suscettibili di ricevere al loro interno rispettive masse 14 di una sostanza costituita
10 da un principio attivo quale FK 506 e/o una qualsiasi della altre sostanze o combinazioni di sostanze cui si è fatto esteso riferimento in precedenza.

In modo particolarmente vantaggioso, lo stent in questione è ricoperto sulla sua superficie esterna da
15 uno strato di materiale carbonioso biocompatibile depositato sullo stesso ricorrendo alla tecnica descritta, ad esempio, nei documenti US-A-5 084 151, US-A-5 133 845, US-A-5 370 684, US-A-5 387 247 e US-A-5 423 886.

La presenza di tale rivestimento di materiale carbonioso biocompatibile si dimostra vantaggiosa ai
20 fini dell'impiego dello stent, in particolare per quanto riguarda la minimizzazione degli effetti mediati dall'impianto dello stent.

La presenza di tale rivestimento di materiale carbonioso biocompatibile si dimostra altresì
25 vantaggiosa ai fini del caricamento dello stent attuato con i procedimenti di tipo elettrostatico meglio descritti nel seguito.

30 Tecnica generale di caricamento

Le figure 1 a 3 dei disegni annessi illustrano la tecnica qui descritta nei suoi termini più generali.

Lo stent 1 è di solito montato su un supporto o mandrino 16 destinato a consentirne la manipolazione

(anche tramite un manipolatore meccanico, eventualmente automatico) senza rischi di danneggiamento.

Lo stent può essere trattato sia in condizione radialmente espansa, sia in condizione radialmente contratta.

Il trattamento in condizione radialmente contratta è però preferito in quanto agevola le operazioni di manipolazione e di pulitura.

-Le esperienze condotte dalla Richiedente dimostrano che la contrazione radiale di uno stent caricato in condizione radialmente espansa porta ad una modesta compattazione della sostanza caricata nelle cave 12 che agisce in modo sinergico con la stabilizzazione della sostanza stessa.

La figura 2 illustra l'operazione con cui (secondo modalità diverse, meglio descritte nel seguito) la sostanza M destinata ad essere caricata nelle cave 12 è applicata - in forma di polvere o di pasta - sulla superficie dello stent 1.

In particolare, la figura 2 fa riferimento ad un'operazione di applicazione svolta in modo non selettivo, ossia facendo in modo che la sostanza M non solo riempia le cave 12, ma copra anzi in modo pressoché completo la superficie dello stent 1.

La figura 3 illustra la successiva operazione di pulitura, in cui la sostanza M in eccesso è rimossa, ad esempio ricorrendo ad un getto localizzato di fluido proveniente da uno o più ugelli 17, lasciando solo le specifiche quantità di dosaggio 14 all'interno delle cave 12.

Esempio 1 (caricamento elettrostatico non-selettivo con polveri)

Una polvere finissima - granulometria tipica minore di 15 micron - di farmaco FK 506 (Tacrolimus) è

disposta in strato sottile e perfettamente livellato all'interno di una vaschetta V.

Lo stent 1 è posizionato su un supporto 16 in grado di caricarsi elettrostaticamente, ad esempio per
5 effetto di un trattamento corona del tipo correntemente attuato sui rulli di stampa delle macchine fotocopiatrici.

Il supporto 16 è caricato elettrostaticamente e l'insieme supporto 16/stent 1 è fatto ruotare (figura
10 5) ad una distanza di pochi decimi di millimetro dalla superficie della polvere che si trova nella vaschetta V.

Il farmaco M è attratto su tutta la superficie dell'insieme supporto/stent ed aderisce in modo
15 uniforme allo stent riempiendone anche le cavità 12.

Quindi si procede alla rimozione dell'eccesso di farmaco M dalle zone diverse dalle cave 12.

A tal fine, lo stent 1 ancora calzato sul suo supporto 16 è ripulito grazie ad una sequenza di getti
20 di acqua fredda e di azoto sotto pressione sparati da uno o più ugelli 17 opportunamente posizionati attorno allo stent.

In alternativa, lo stent 1 è calzato su un ugello costituito da un tubetto forato ed investito da una
25 breve sequenza di getti di acqua fredda, emessa sotto pressione dall'interno dello stent. Tali getti di acqua sono intercalati da soffi di azoto sotto pressione.

Gli ultimi residui sono rimossi dalla superficie esterna dello stent grazie allo sfregamento di questa
30 rispetto ad un secondo supporto, per es. un cilindretto con superficie cedevole, ossia morbida.

Per stabilizzare il farmaco nelle scolpiture (cave) 12, lo stent caricato è sottoposto ad uno spray di solvente efficace su FK506 quale ad esempio
35 acetonitrile da una distanza di 15 cm oppure esposto a

vapori di acetonitrile in una cameretta per cromatografia su strato sottile per 5 minuti.

Esempio 2 (caricamento elettrostatico selettivo con polveri)

5 Così come nel caso dell'esempio precedente, una polvere finissima - stessa granulometria dell'esempio 1 - di farmaco FK 506 (Tacrolimus) è disposta in strato sottile e perfettamente livellata all'interno di una vaschetta V.

10 Un rullo 18 rivestito di materiale fotosensibile in grado di caricarsi elettrostaticamente è esposto ad una sorgente luminosa 20 in grado di attivare o disattivare in modo selettivo (nel senso della carica elettrostatica) zone della superficie del rullo
15 fotosensibile 18 secondo una geometria corrispondente alla geometria delle cave 12.

Il risultato finale è la presenza, sulla superficie del rullo 18, di una distribuzione di cariche elettrostatiche che riproduce la distribuzione
20 delle cave 12 sulla superficie dello stent.

Quindi, passando al di sopra del letto di polvere che si trova nella vaschetta V, il rullo 18 porta con sé masse 14 di farmaco M la cui distribuzione e forma corrisponde a quella delle cave 12.

25 Il rullo 18 è allora utilizzato (a guisa di rullo offset in un analogo procedimento di stampa) per trasferire le masse 14 nelle cave 12 dello stent 1 montato sul supporto 16 (di solito anch'esso caricato elettrostaticamente).

30 Il farmaco M è depositato sullo stent 1, in rotazione in senso opposto a lato del rullo 18, in corrispondenza delle sculture o cave 12.

Quando tutte le cave sculture dello stent risultano cariche di farmaco, si procede alla
35 fissazione della sostanza secondo le modalità già

descritte in precedenza (vapori di acetonitrile in una cameretta per cromatografia su strato sottile per 5 minuti).

Si apprezzerà che il procedimento appena
5 descritto, oltre a non richiedere la fase di pulitura del farmaco in eccesso, si presta anche ad essere ripetuto con sostanze diverse, ed esempio così da riempire cave diverse con farmaci differenti.

In particolare le operazioni di:

10 - sottoporre il rullo 18, fungente da supporto di trasferimento della sostanza attiva M ad un trattamento di carica destinato a caricare elettrostaticamente rispettive regioni omologhe rispetto alle cave 12 della superficie dello stent 1,

15 - esporre il rullo 18 con le suddette rispettive regioni elettrostaticamente cariche alla sostanza attiva M che si trova nella vaschetta V, facendo sì che la carica elettrostatica determini il trasferimento della sostanza attiva sulle regioni elettrostaticamente
20 cariche del rullo 18, e

- esporre il rullo con la sostanza attiva M trasferita su dette rispettive regioni elettrostaticamente cariche alla superficie dello stent 1, l'esposizione determinando il trasferimento della
25 sostanza attiva M nelle cave 12 dello stent 1,

possono essere ripetute impiegando sostanze attive M di volta in volta differenti, con le rispettive regioni elettrostaticamente cariche del rullo 18 scelte identiche o diverse per le varie sostanze attive
30 impiegate.

Così come indicato in precedenza, la presenza, almeno sulla superficie esterna dello stent 1, di un rivestimento di materiale carbonioso biocompatibile si dimostra vantaggiosa ai fini del caricamento dello

stent attuato con i procedimenti di tipo elettrostatico descritti negli esempi 1 e 2.

Gli esempi 1 e 2 esposti in precedenza si prestano evidentemente ad essere realizzati disponendo nella
5 vaschetta V una sostanza M in pasta e non in polvere. In questo caso, il trasferimento della sostanza M sulle zone con carica elettrostatica dello stent 1 o del rullo 18 presuppone di solito un contatto almeno marginale e non solo la stretta prossimità fra la
10 sostanza M e lo stent 1 od il rullo 18.

Esempio 3 (rullatura in letto o tappeto di pasta)

Una miscela di farmaco FK 506 (Tacrolimus) con glicerina è preparata amalgamando la polvere del primo
esempio con poche gocce di glicerina.

15 La pasta così ottenuta, indicata con M, presenta una viscosità difficilmente determinabile ma stimabile con un valore limite inferiore di 100.000 - 120.000 cps.

La pasta M è quindi depositata ed allargata su un
20 piano P, quale ad esempio il fondo di una vaschetta (non illustrata), così da formare un letto o tappeto uniforme.

Il supporto 16 per lo stent è montato in modo da poter ruotare rispetto al suo asse longitudinale e di
25 traslare lungo la vaschetta stessa lungo un binario. Attraverso il movimento di rotazione e di traslazione, accompagnato da una certa pressione, la superficie esterna dello stent viene a contatto con la pasta M ed uno strato di pasta P è depositato sulla superficie
30 esterna dello stent riempiendo le cave 12.

Le esperienze condotte dalla richiedente dimostrano peraltro che, almeno per alcuni campi di
viscosità e di adesività della pasta (parametri che
dipendono evidentemente dalla natura e dalla quantità
35 dei componenti), il fenomeno di trasferimento della

pasta sullo stent 1 interessa in modo pressoché esclusivo le cave 12, che evidentemente esercitano una sorta di effetto di "cattura" sulla pasta.

5 Dopo aver eventualmente rimosso le frazioni di pasta M rimaste adese alle regioni della superficie dello stent diverse dalle cave 12, lo stent 1 stesso è quindi rimosso dal supporto 16 e lasciato riposare a temperatura ambiente (ad es. per un periodo non inferiore a 6 ore).

10 Per rendere omogenea ed intimamente adesa, ossia per stabilizzare, la miscela di farmaco-glicerina sulla superficie delle sculture, lo stent è successivamente esposto a vapori di alcol etilico in una cameretta per cromatografia su strato sottile. L'esposizione è
15 eseguita per 5 minuti a 30 °C.

Lo stent è quindi lasciato asciugare per 6 ore, immerso per 15 secondi in acqua e lasciato nuovamente asciugare per 24 ore.

In modo meno preferito, l'operazione di rimozione
20 delle frazioni di pasta M rimaste adese alle regioni della superficie dello stent diverse dalle cave 12 può eventualmente seguire l'operazione di stabilizzazione, invece di precederla.

Esempio 4 (rullatura in letto o tappeto di pasta)

25 Una miscela di farmaco FK 506 (Tacrolimus) e di policaprolattone in polvere (in rapporto 6:4) è preparata amalgamando le polveri con poche gocce di acetato di etile. Anche in questo caso la pasta così ottenuta, indicata con M, presenta una viscosità
30 difficilmente determinabile ma stimabile con un valore limite inferiore di 100.000 - 120.000 cps.

Come nel caso dell'esempio 3, la pasta M è quindi depositata ed allargata su un piano P, quale ad esempio il fondo di una vaschetta (non illustrata), così da
35 formare un letto o tappeto uniforme.

Sempre in analogia con quanto visto per l'esempio 3, il supporto 16 per lo stent è montato in modo da poter ruotare rispetto al suo asse longitudinale e di traslare lungo la vaschetta stessa lungo un binario, applicando allo stent una certa pressione nella direzione del letto di pasta M.

Sullo stent, montato sul supporto 16, è applicata una maschera 22 costituita da un cilindretto metallico con finestre 24 la cui geometria corrisponde alla geometria (numero, forma e posizione) delle scolpiture o cave 12 presenti sulla superficie esterna dello stent.

Il diametro della maschera 22 è scelto in modo che, una volta calzata sullo stent 1, la maschera 22 aderisca perfettamente alla superficie esterna di questo, lasciando libere solo le cave 12 desiderate.

Anche in questo caso, il movimento di rotazione e di traslazione dell'insieme supporto 16/stent 1/maschera 24 sulla vaschetta contenente la pasta M permette la deposizione di uno strato di pasta M sulla superficie esterna della maschera 24 e nelle cave 12 dello stent 1, lasciate libere dalle aperture 24 della maschera 22.

A questo punto si procede alla fissazione della miscela farmaco polimero alla superficie dell'insieme stent 1/maschera 22, ad esempio ponendo il tutto in stufa a 65°C per 15 minuti.

Una volta raffreddato, lo stent 1 è liberato dalla maschera 22 e sfilato dal supporto 16.

Si apprezzerà che questa tecnica si presta alla ripetizione con maschere diverse e sostanze differenti, così da riempire cave diverse con farmaci differenti.

In modo specifico, l'esempio 4 visto in precedenza si presta ad essere realizzato:

- applicando sullo stent 1 una prima maschera 22 con prime aperture 24 che lasciano scoperte prime regioni o cave 12 dello stent 1,

5 - esponendo lo stent 1 con la prima maschera ad esso applicata al letto di sostanza attiva M, per cui la sostanza attiva M ricopre la maschera 22 e le prime regioni 12 lasciate scoperte dalle aperture 24 della prima maschera 22,

10 - rimuovendo la prima maschera 22 dallo stent 1, che risulta coperto della sostanza attiva in corrispondenza delle (prime) regioni o cave 12 viste in precedenza,

15 - applicando sullo stent 1 una seconda maschera 22 con seconde aperture 24 che lasciano scoperte seconde regioni 12 dello stent (suscettibili peraltro di coincidere almeno in parte con le regioni 12 già rivestite),

20 - esponendo lo stent 1 con la seconda maschera ad esso applicata ad un letto di un'ulteriore sostanza attiva M (di solito diversa da quella vista in precedenza), per cui tale ulteriore sostanza attiva ricopre la seconda maschera 22 e le seconde regioni o cave 12 lasciate scoperte dalle aperture 24 della seconda maschera 22, e

25 - rimuovendo la seconda maschera 22 dallo stent 1, che è stato così caricato con sostanze diverse in regioni diverse o coincidenti fra loro a seconda delle esigenze.

30 Gli esempi 3 e 4 esposti in precedenza si prestano evidentemente ad essere realizzati con un letto o tappetino di sostanza M in polvere e non in pasta.

35 Infine la figura 12 fa riferimento alla possibilità di applicare selettivamente, dunque solo all'interno delle cave 12, rispettive masse 14 di

materiale in pasta. Tutto questo tramite un ugello erogatore 25 suscettibile di essere portato in posizione affacciata alle cave 12 impartendo poi alla cava 12 di volta in volta coinvolta ed all'ugello 25 un
5 movimento relativo che porta l'ugello a "scandire" la cava 12 depositando al suo interno la sostanza M.

Questa soluzione è suscettibile di essere attuata con elevata precisione ricorrendo ad una macchina a controllo numerico per comandare il movimento relativo
10 (di solito di traslazione e rotazione) del supporto 16 che porta lo stent 1 e dell'ugello erogatore 25.

L'aspetto inatteso di questa soluzione, apparentemente assai semplice, sta nel fatto che - contrariamente alla ragionevole aspettativa del settore
15 - la pura e semplice deposizione della sostanza M in pasta, seguita da un trattamento di stabilizzazione condotto secondo i criteri descritti in precedenza (e, in modo preferito, dalla successiva contrazione dello stent - trattato in condizione radialmente espansa -
20 nella condizione radialmente contratta richiesta ad esempio per il montaggio sul palloncino di un catetere di inserimento), è sufficiente ad assicurare il saldo ritegno delle masse 14 all'interno delle cave 12, senza rischi di dispersione ad esempio in fase di
25 confezionamento, trasporto, manipolazione ed inserimento dello stent sul sito d'impianto.

Da quanto precede risulta evidente che le singole fasi di trattamento esposte con riferimento agli esempi visti in precedenza sono liberamente trasponibili da un
30 contesto applicativo all'altro fra quelli in precedenza considerati.

Ancora, è evidente che gli esempi sopra documentati non esauriscono il campo di applicazione, né le varianti di attuazione della soluzione qui
35 descritta.

Questo vale in particolare per i trattamenti di stabilizzazione che, così come già indicato in precedenza, possono prevedere operazioni quali:

- esposizione a temperatura o cicli termici;
- 5 - dipping in solvente per tempi controllati;
- esposizione a spray di solvente;
- esposizione a vapori di solvente;
- trattamento selettivo con laser (esposizione delle cave al fascio laser);
- 10 - applicazione selettiva o integrale di un coating protettivo adesivo (a guisa di tappo di chiusura delle cave; e
- liofilizzazione.

Si apprezzerà altresì il fatto che il risultato
15 finale conseguito è la collocazione della sostanza attiva M sulla superficie dello stent 1, in posizione direttamente esposta all'esterno, anche se di solito almeno leggermente ritratta nelle cave 12, senza necessità di disporre rivestimenti/guaine di sorta
20 sulla superficie dello stent. Questa rimane così libera, con il rivestimento di materiale carbonioso biocompatibile di preferenza previsto su di essa, con conseguenti effetti benefici sia in sede di impianto dello stent, sia nelle fasi successive all'impianto.

25 Di conseguenza, fermo restando il principio dell'invenzione, i particolari di realizzazione e le forme di attuazione potranno essere variati rispetto a quanto descritto ed illustrato senza per questo uscire dall'ambito dell'invenzione, così come definito dalle
30 rivendicazioni annesse.

RIVENDICAZIONI

1. Procedimento per realizzare, su regioni (12)
5 della superficie di uno stent (1), un deposito di una
sostanza attiva (M), caratterizzato dal fatto che
comprende le operazioni di:
- provvedere detta sostanza attiva (M) in almeno
una forma scelta fra una polvere ed una pasta, e
 - 10 - depositare detta sostanza attiva (M) su dette
regioni (12) della superficie dello stent (1).
2. Procedimento secondo la rivendicazione 1,
caratterizzato dal fatto che comprende le operazioni
di:
- 15 - ricoprire detto stent (1) con detta sostanza
attiva (M) su una superficie comprendente dette regioni
(12) e parti diverse da dette regioni (12),
 - rimuovere detta sostanza attiva (M) dalle parti
della superficie di detto stent (1) diverse da dette
20 regioni (12).
3. Procedimento secondo la rivendicazione 1,
caratterizzato dal fatto che comprende l'operazione di
applicare detta detta sostanza attiva (M) unicamente su
dette regioni (12) della superficie di detto stent (1).
- 25 4. Procedimento secondo la rivendicazione 3,
caratterizzato dal fatto che comprende l'operazione di
applicare detta detta sostanza attiva (M) tramite un
ugello dispensatore (25).
5. Procedimento secondo la rivendicazione 4,
30 caratterizzato dal fatto che comprende l'operazione di
impartire a detto ugello dispensatore (25) ed allo
stent (1) un movimento relativo di applicazione di
detta detta sostanza attiva (M), detto movimento
essendo impartito tramite una macchina a controllo
35 numerico di posizionamento fine.

6. Procedimento secondo la rivendicazione 2, caratterizzato dal fatto che detta operazione di rimuovere detta detta sostanza attiva (M) dalle parti della superficie di detto stent (1) diverse da dette
5 regioni (12) è svolta tramite getti di fluido (17).

7. Procedimento secondo la rivendicazione 2, caratterizzato dal fatto che detta operazione di rimuovere detta detta sostanza attiva (M) dalle parti della superficie di detto stent (1) diverse da dette
10 regioni (12) è svolta calzando detto stent (1) su un ugello costituito da un tubetto forato ed investito da getti di fluido emessi dall'interno dello stent (1) stesso.

8. Procedimento secondo la rivendicazione 6 o la
15 rivendicazione 7, caratterizzato dal fatto che detti getti di fluido comprendono getti di liquido intercalati da soffi di aeriforme.

9. Procedimento secondo la rivendicazione 6 o la
20 rivendicazione 7, caratterizzato dal fatto che detti getti di fluido comprendono getti d'acqua.

10. Procedimento secondo la rivendicazione 6 o la rivendicazione 7, caratterizzato dal fatto che detti getti di fluido comprendono soffi di azoto.

11. Procedimento secondo la rivendicazione 2,
25 caratterizzato dal fatto che comprende l'operazione di rimuovere residui di detta detta sostanza attiva (M) dalle parti della superficie di detto stent (1) diverse da dette regioni (12) tramite sfregamento della superficie dello stent (1) rispetto ad un supporto.

30 12. Procedimento secondo la rivendicazione 11, caratterizzato dal fatto che detto supporto di sfregamento presenta una superficie cedevole.

13. Procedimento secondo la rivendicazione 1,
35 caratterizzato dal fatto che comprende le operazioni di:

- realizzare, a partire da detta detta sostanza attiva (M), un letto o tappeto di detta sostanza attiva, e

5 - esporre detto stent (1) a detto letto di sostanza attiva (M), per cui detta sostanza attiva si trasferisce almeno in parte sulla superficie di detto stent (1).

10 14. Procedimento secondo la rivendicazione 13, caratterizzato dal fatto che comprende l'operazione di esporre detto stent (1) a detto letto di sostanza attiva (M) con applicazione di pressione.

15 15. Procedimento secondo la rivendicazione 13, caratterizzato dal fatto che comprende le operazioni di:

15 - esporre detto stent (1) a detto letto di sostanza attiva, in modo tale per cui detta sostanza attiva (M) ricopre una superficie di detto stent (1) comprendente dette regioni (12) e parti diverse da dette regioni (12), e

20 - rimuovere detta sostanza attiva (M) dalle parti della superficie di detto stent (1) diverse da dette regioni (12) si trasferisce almeno in parte sulla superficie di detto stent (1).

25 16. Procedimento secondo la rivendicazione 13, caratterizzato dal fatto che comprende le operazioni di:

 - applicare su detto stent (1) una maschera (22) con aperture (24) che lasciano scoperte dette regioni (12),

30 - esporre detto stent (1) con detta maschera ad esso applicata a detto letto di sostanza attiva (M), per cui detta sostanza attiva (M) ricopre detta maschera (22) e dette regioni (12) lasciate scoperte da dette aperture (24) della maschera (22), e

- rimuovere detta maschera (22) da detto stent (1).

17. Procedimento secondo la rivendicazione 16, caratterizzato dal fatto che comprende le operazioni
5 di:

- applicare su detto stent (1) una prima maschera (22) con prime aperture (24) che lasciano scoperte prime regioni (12) di detto stent (1),

- esporre detto stent (1) con detta prima maschera
10 ad esso applicata a detto letto di sostanza attiva (M), per cui detta sostanza attiva (M) ricopre detta maschera (22) e dette prime regioni (12) lasciate scoperte da dette aperture (24) della prima maschera (22),

15 - rimuovere detta prima maschera (22) da detto stent (1),

- applicare su detto stent (1) una seconda maschera (22) con seconde aperture (24) che lasciano scoperte seconde regioni (12) di detto stent ,

20 - esporre detto stent (1) con detta seconda maschera ad esso applicata ad un letto di un'ulteriore sostanza attiva (M), per cui detta ulteriore sostanza attiva (M) ricopre detta seconda maschera (22) e dette seconde regioni (12) lasciate scoperte da dette seconde
25 aperture (24) di detta seconda maschera (22), e

- rimuovere detta seconda maschera (22) da detto stent (1).

18. Procedimento secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che comprende le operazioni
30 di:

- sottoporre lo stent (1) ad un trattamento di carica destinato a caricare elettrostaticamente almeno dette regioni (12) della superficie dello stent,

- esporre lo stent con almeno dette regioni (12)
35 elettrostaticamente cariche a detta sostanza attiva

(M), la carica elettrostatica determinando il trasferimento di detta sostanza attiva (M) sulla superficie di detto stent (M).

19. Procedimento secondo la rivendicazione 18,
5 caratterizzato dal fatto che comprende le operazioni di:

- sottoporre lo stent (1) ad un trattamento di carica destinato a caricare elettrostaticamente una superficie comprendente dette regioni (12) e parti
10 diverse da dette regioni (12), per cui la carica elettrostatica determina il trasferimento di detta sostanza attiva (M) su una superficie comprendente dette regioni (12) e parti diverse da dette regioni (12),

15 - rimuovere detta sostanza attiva (M) dalle parti della superficie di detto stent (1) diverse da dette regioni (12).

20. Procedimento secondo la rivendicazione 18 o la rivendicazione 19, caratterizzato dal fatto che
20 comprende l'operazione di sottoporre lo stent (1) ad un trattamento di carica per effetto corona.

21. Procedimento secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che comprende le operazioni di:

25 - a) provvedere un supporto di trasferimento (18) per detta sostanza attiva (M),

- b) sottoporre detto supporto di trasferimento (18) ad un trattamento di carica destinato a caricare elettrostaticamente rispettive regioni di detto
30 supporto di trasferimento omologhe rispetto a dette regioni (12) della superficie dello stent,

- c) esporre detto supporto di trasferimento con dette rispettive regioni elettrostaticamente cariche a
detta sostanza attiva (M), la carica elettrostatica
35 determinando il trasferimento di detta sostanza attiva

(M) su dette rispettive regioni elettrostaticamente cariche detto supporto di trasferimento (18), e

- d) esporre detto supporto di trasferimento (18) con detta sostanza attiva (M) trasferita su dette
5 rispettive regioni elettrostaticamente cariche alla superficie di detto stent (M), l'esposizione determinando il trasferimento di detta sostanza attiva (M) su dette regioni (12) dello stent (1).

22. Procedimento secondo la rivendicazione 21,
10 caratterizzato dal fatto che dette operazioni b), c) e d) vengono ripetute impiegando sostanze attive (M) di volta in volta differenti, con dette rispettive regioni elettrostaticamente cariche di detto supporto di trasferimento (18) identiche o diverse per le sostanze
15 attive impiegate.

23. Procedimento secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 18 a 22, caratterizzato dal fatto che comprende, prima di trattamento di carica elettrostatica a corona, l'operazione di rivestire la
20 lo stent (1) con uno strato di materiale carbonioso biocompatibile.

24. Procedimento secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che comprende l'operazione di sottoporre lo stent (1) con detta sostanza attiva (M)
25 depositata su dette regioni (12) della superficie dello stent (1) ad un trattamento di stabilizzazione di detta sostanza attiva (M).

25. Procedimento secondo la rivendicazione 24, caratterizzato dal fatto che detto trattamento di
30 stabilizzazione di detta sostanza attiva (M) è scelto nel gruppo costituito da:

- esposizione a temperatura o cicli termici;
- dipping in solvente per tempi controllati
- esposizione a spray di solvente;
- 35 - esposizione a vapori di solvente;

- trattamento selettivo con laser (esposizione delle cave al fascio laser);

- applicazione selettiva o integrale di un coating protettivo adesivo (a guisa di tappo di chiusura delle cave; e

- liofilizzazione.

26. Procedimento secondo la rivendicazione 2 e la rivendicazione 24, caratterizzato dal fatto che detta operazione di rimuovere detta sostanza attiva (M) dalle parti della superficie di detto stent (1) diverse da dette regioni (12) è svolta prima di detta operazione di stabilizzazione.

27. Procedimento secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1 a 26, caratterizzato dal fatto che il procedimento è svolto su detto stent (1) in condizione radialmente contratta.

28. Procedimento secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1 a 26, caratterizzato dal fatto che il procedimento è svolto su detto stent (1) in condizione radialmente espansa, sottoponendo quindi lo stent (1) a contrazione radiale.

29. Procedimento secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1 a 28, caratterizzato dal fatto che comprende l'operazione di realizzare almeno parte di dette regioni come cave o recessi (12) della superficie dello stent (1).

30. Procedimento secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che detta sostanza attiva (M) è sostanzialmente costituita da FK506.

31. Procedimento secondo la rivendicazione 30, caratterizzato dal fatto che detta sostanza attiva (M) è sostanzialmente costituita da FK506 in polvere con granulometria non superiore a 15 micron.

32. Procedimento secondo la rivendicazione 30, caratterizzato dal fatto che detta sostanza attiva (M)

è sostanzialmente costituita da una pasta a base di FK506 con viscosità con valore inferiore di 100.000 - 120.000 cps.

5 33. Stent (1) caricato con almeno una sostanza attiva (M), il caricamento essendo realizzato secondo almeno una delle rivendicazioni 1 a 32.

RIASSUNTO

Per realizzare, su regioni (12) della superficie di uno stent (1), un deposito di una sostanza attiva (M), si procede:

- 5 - provvedendo la sostanza attiva (M) in almeno una forma scelta fra una polvere ed una pasta, e
 - depositando la sostanza attiva (M) su dette regioni (12) della superficie dello stent (1).

10 Di preferenza la sostanza attiva (M) è sostanzialmente costituita da FK506, quale FK506 in polvere con granulometria inferiore a 15 micron o una pasta a base di FK506 con viscosità non inferiore a 100.000 - 120.000 cps.

(Figure 1 a 3)

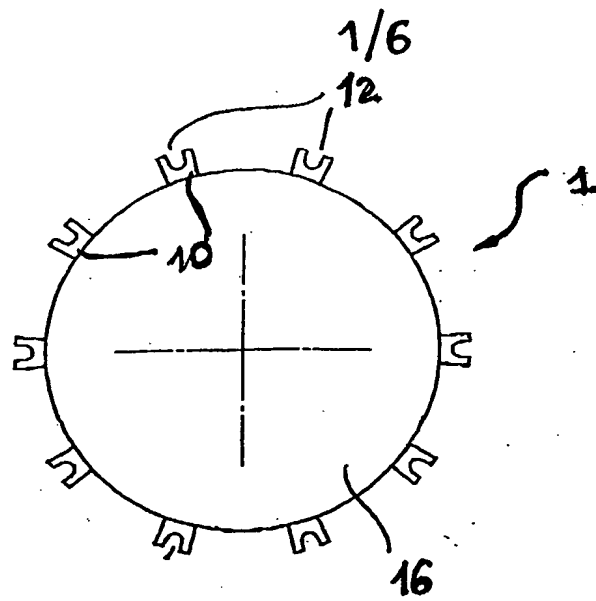


Fig. 1

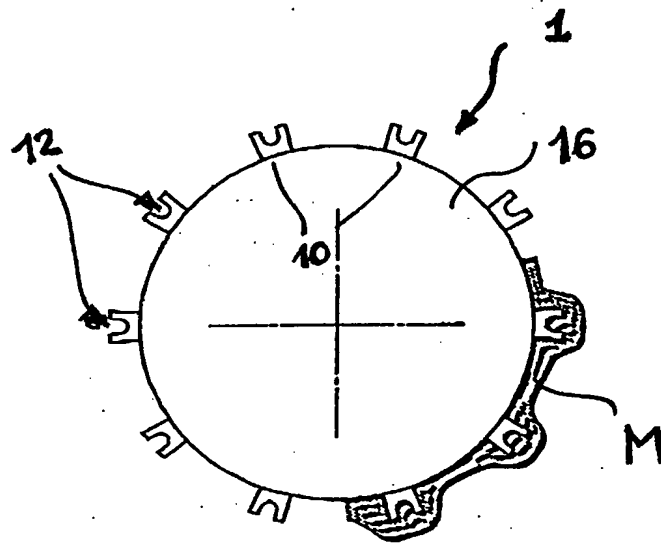


Fig. 2

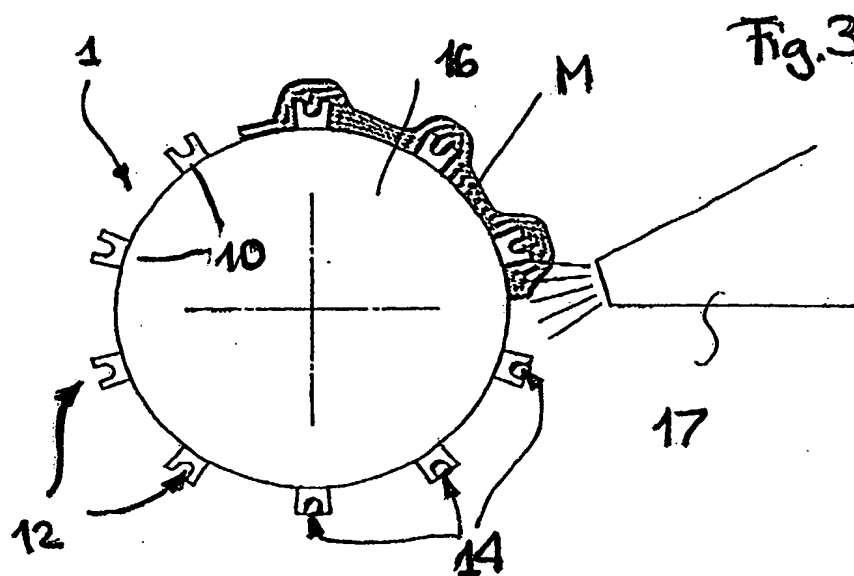


Fig. 3

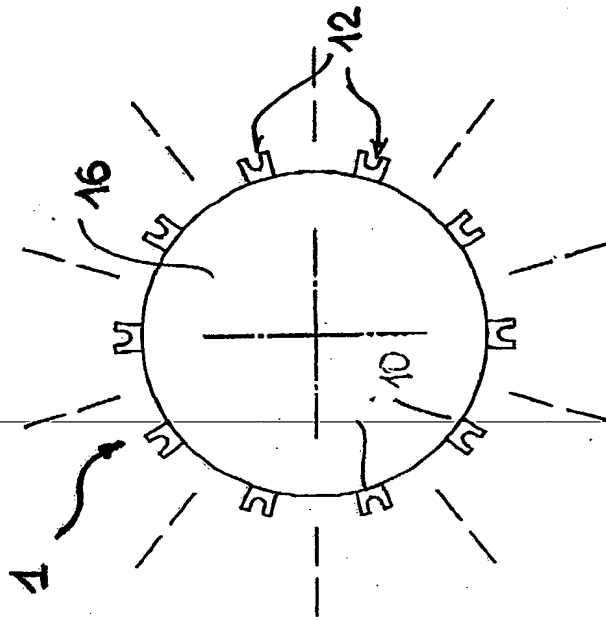


Fig. 4

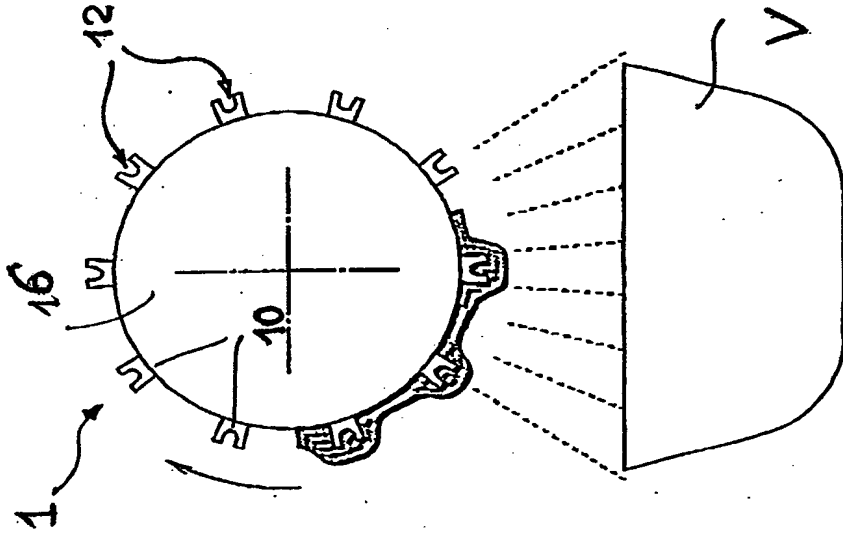


Fig. 5

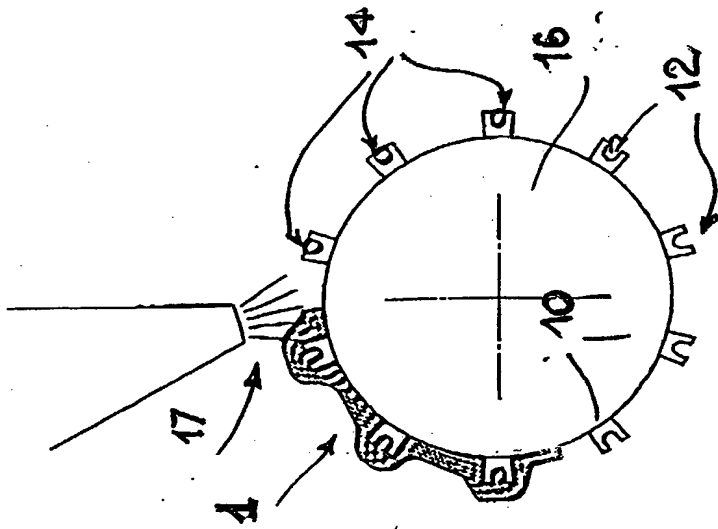
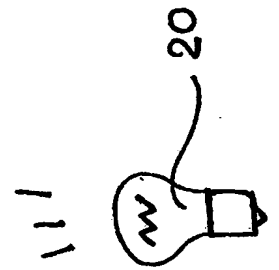
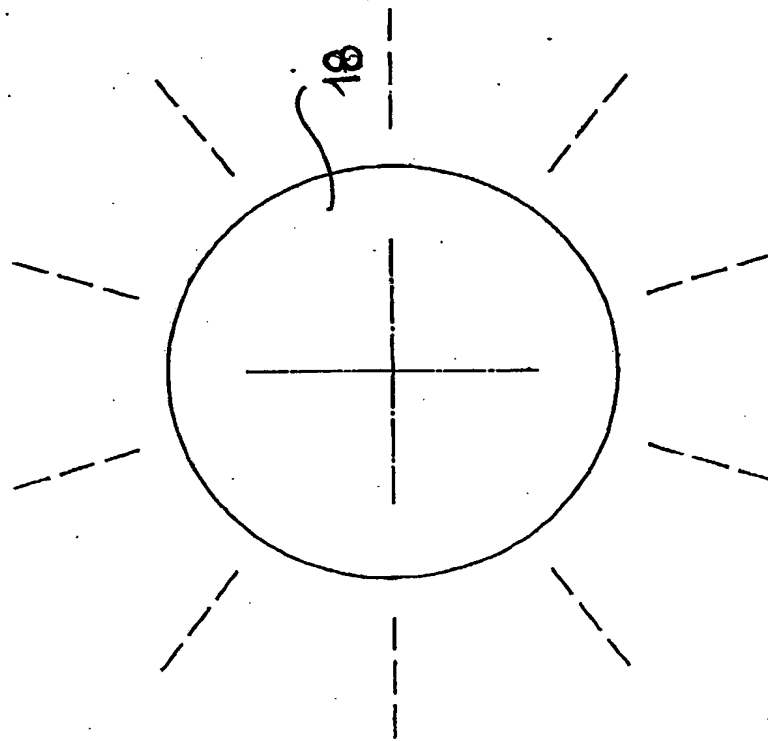
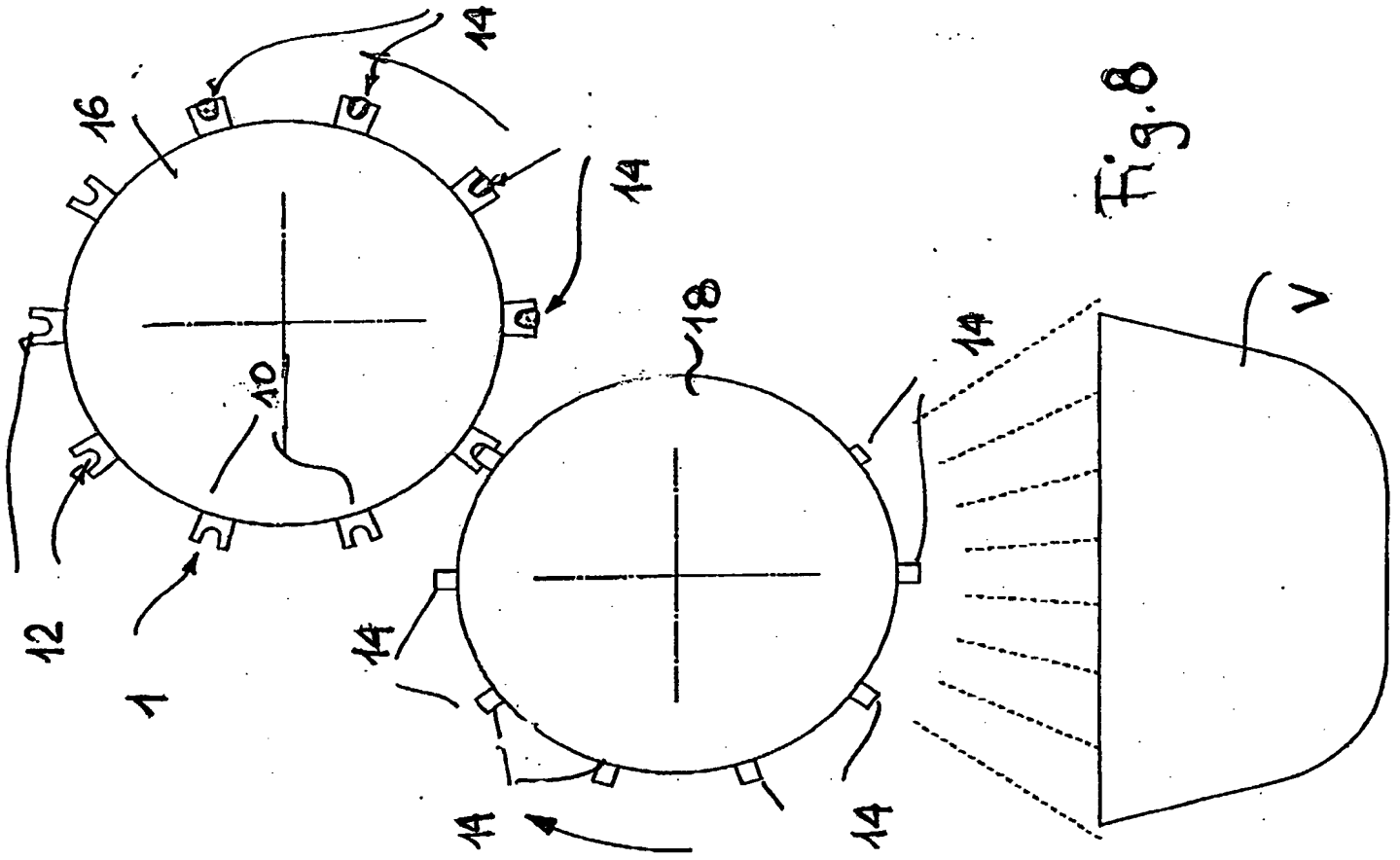


Fig. 6



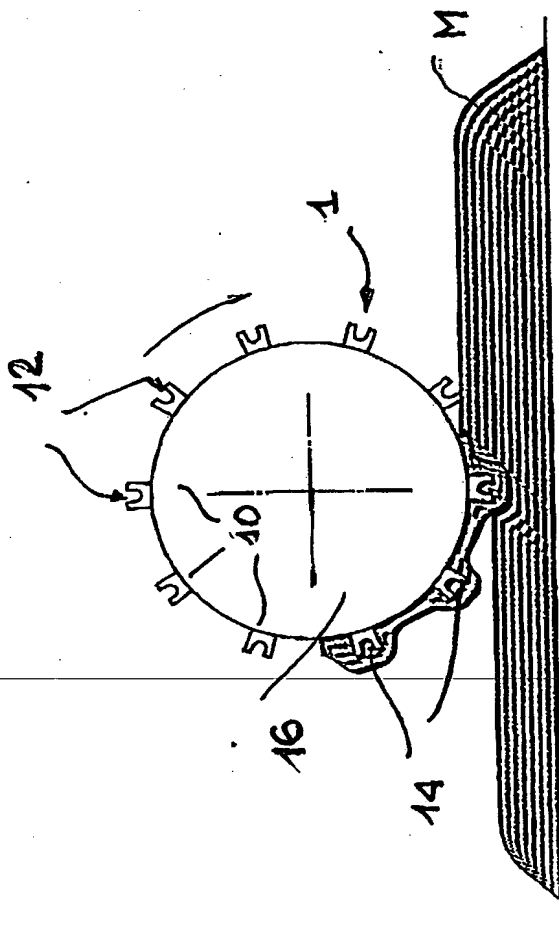


Fig. 9

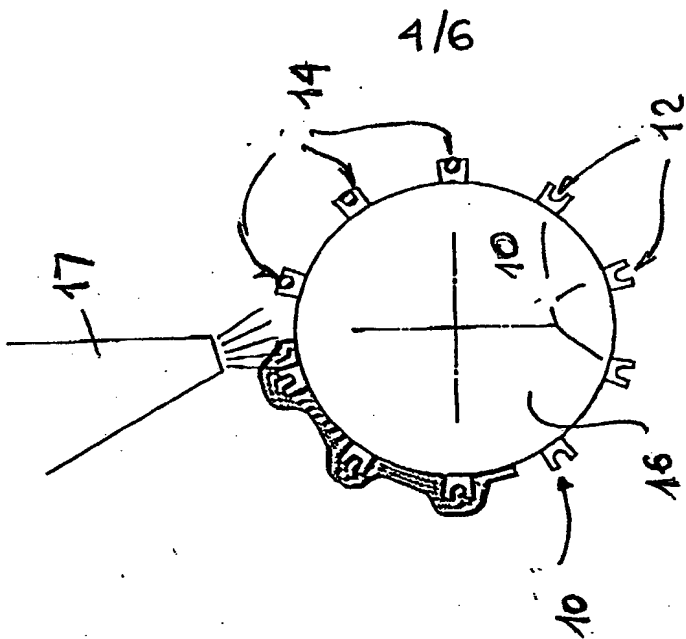


Fig. 10

Fig. 11

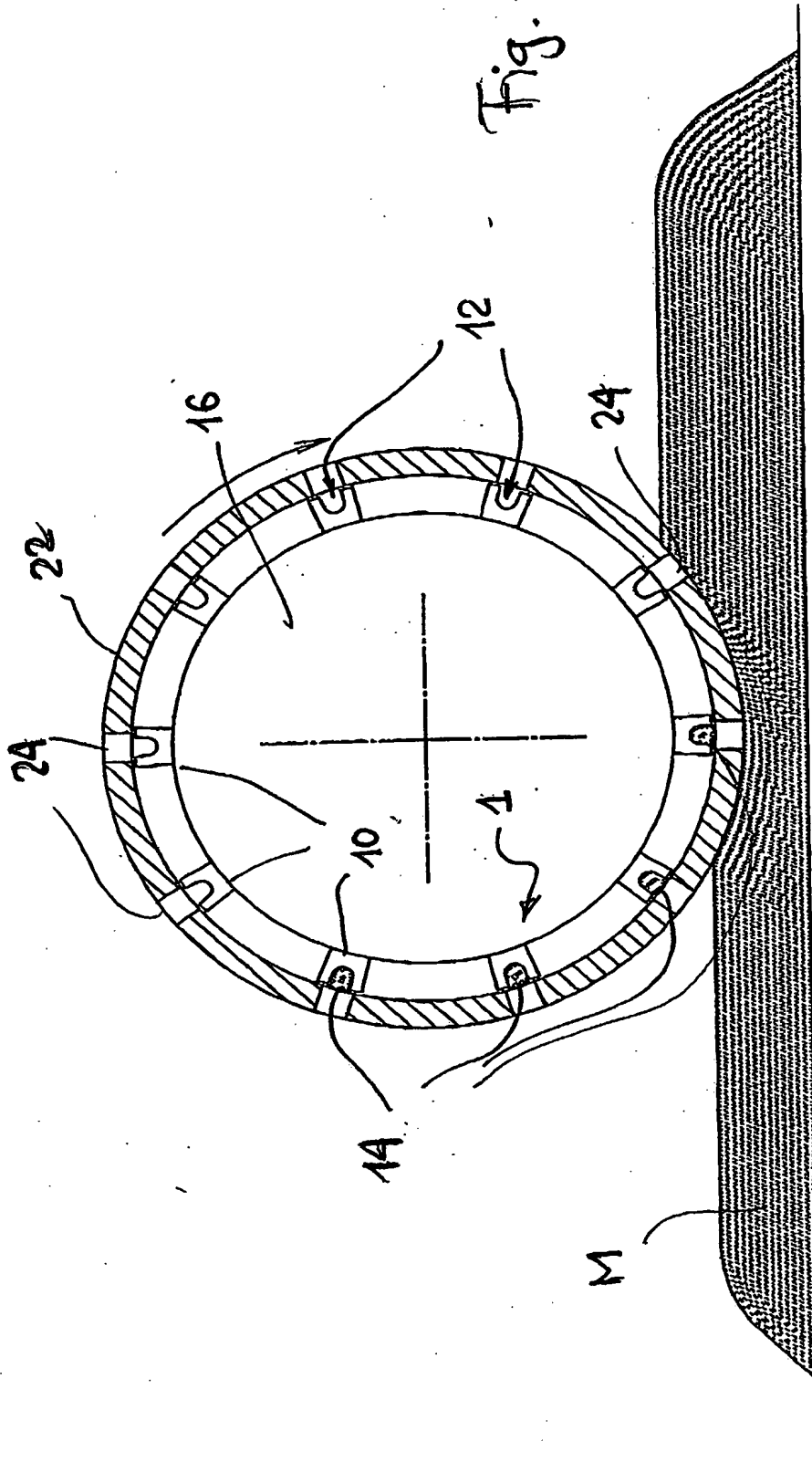


Fig. 12

